

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1 DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Risedronato Pensa 5 mg compresse rivestite con film.

2 COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa rivestita con film contiene 5 mg di risedronato sodico (equivalenti a 4,64 mg di acido risedronico).

Eccipienti con effetto noto:

Ogni compressa rivestita con film contiene 20,5 mg di lattosio.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3 FORMA FARMACEUTICA

Compresse rivestite con film.

Compresse rivestite con film, ovali, giallo chiaro, di diametro 4,6 mm, con "J" impresso su un lato e "5" sull'altro.

4 INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento dell'osteoporosi postmenopausale per ridurre il rischio di fratture vertebrali. Trattamento dell'osteoporosi postmenopausale manifesta per ridurre il rischio di fratture dell'anca. Prevenzione dell'osteoporosi nelle donne postmenopausali con aumentato rischio di osteoporosi (vedere paragrafo 5.1).

Per mantenere o migliorare la densità ossea nelle donne postmenopausali sottoposte a trattamento con corticosteroidi sistemici a lungo termine (per oltre 3 mesi) a dosaggio \geq 7,5 mg di prednisone o medicinale equivalente.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia:

La dose giornaliera raccomandata per gli adulti è di una compressa da 5 mg per via orale.

Popolazioni speciali

Anziani

Non è necessario alcun aggiustamento della dose, in quanto la biodisponibilità, la distribuzione e l'eliminazione sono risultati simili negli anziani (> 60 anni di età) a confronto con i soggetti più giovani.

Danno renale

Non è necessario alcun aggiustamento del dosaggio nei pazienti con compromissione della funzionalità renale da lieve a moderata. L'uso di risedronato sodico è controindicato nei pazienti con grave compromissione della funzionalità renale (clearance della creatinina inferiore a 30 ml/min) (vedere paragrafi 4.3 e 5.2).

Popolazione pediatrica

L'uso di Risedronato sodico non è raccomandato nei bambini al di sotto di 18 anni di età a causa dell'insufficienza di dati sulla efficacia e sicurezza (vedere anche paragrafo 5.1).

Metodo di somministrazione:

L'assorbimento di Risedronato Pensa 5 mg è influenzato dall'assunzione di cibo quindi, per assicurarne un assorbimento adeguato, i pazienti devono assumere Risedronato Pensa 5 mg:

- al mattino prima della colazione: almeno 30 minuti prima del primo cibo, medicinale o bevanda del giorno (eccezione fatta per l'acqua liscia).

Nel caso particolare che la somministrazione prima della colazione non sia possibile, Risedronato Pensa 5 mg può essere assunto ogni giorno alla stessa ora, tra i pasti o alla sera attenendosi strettamente alle seguenti istruzioni, per garantire che Risedronato Pensa 5 mg sia assunto a stomaco vuoto:

- tra i pasti: nessun cibo, prodotto medicinale o bevanda (ad eccezione dell'acqua liscia) deve essere assunto 2 ore prima né 2 ore dopo la somministrazione di Risedronato Pensa 5 mg.
- alla sera: Risedronato Pensa 5 mg deve essere assunto almeno 2 ore dopo l'ultimo cibo, prodotto medicinale o bevanda della giornata (eccezione fatta per l'acqua liscia). Risedronato Pensa 5 mg deve essere assunto almeno 30 minuti prima di coricarsi.

Nel caso di omissione occasionale di una dose, Risedronato Pensa 5 mg può essere assunto al mattino prima della colazione, tra i pasti o alla sera come descritto nelle istruzioni sopra riportate.

Le compresse devono essere deglutite intere e non sciolte o masticate. Per favorire il transito esofageo della compressa, assumere Risedronato Pensa 5 mg con un bicchiere di acqua liscia (≥ 120 ml) mantenendo il busto in posizione eretta. Dopo aver ingerito la compressa è necessario che i pazienti evitino di coricarsi per 30 minuti (vedere paragrafo 4.4).

La supplementazione di calcio e vitamina D deve essere considerata in caso di apporto dietetico inadeguato.

La durata ottimale del trattamento per l'osteoporosi con bisfosfonati non è stata ancora stabilita. La necessità di continuare il trattamento deve essere rivalutata periodicamente sulla base dei benefici e dei potenziali rischi di risedronato su base individuale del paziente, in particolare dopo 5 o più anni di utilizzo.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1. Ipocalcemia (vedere paragrafo 4.4).

Gravidanza e allattamento.

Grave compromissione della funzionalità renale (clearance della creatinina < 30 ml/min).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Alimenti, bevande (eccezione fatta per l'acqua di rubinetto) e prodotti medicinali contenenti cationi polivalenti (quali calcio, magnesio, ferro e alluminio) interferiscono con l'assorbimento dei bisfosfonati e non devono essere assunti contemporaneamente a

risedronato sodico (vedere paragrafo 4.5). Per raggiungere l'efficacia desiderata, è necessario attenersi strettamente alle istruzioni sulla somministrazione (vedere paragrafo 4.2).

L'efficacia dei bisfosfonati nel trattamento dell'osteoporosi postmenopausale è correlata alla presenza di una bassa densità minerale ossea (T-score della DMO dell'anca o della colonna lombare ≤ -2.5 DS) e/o a fratture prevalenti.

L'età avanzata o fattori clinici di rischio per le fratture da soli non costituiscono ragioni per l'inizio del trattamento dell'osteoporosi con un bisfosfonato.

L'evidenza a supporto dell'efficacia dei bisfosfonati compreso il Risedronato Pensa 5 mg in donne molto anziane (più di 80 anni) è limitata (vedere paragrafo 5.1).

I bisfosfonati sono stati associati a esofagiti, gastriti, ulcere esofagee e ulcere gastroduodenali. Si deve quindi prestare la massima attenzione:

- nei pazienti con anamnesi positiva per disturbi all'esofago che provocano un ritardo del transito esofageo o dello svuotamento gastrico, come restringimento o acalasia.
- nei pazienti incapaci di mantenere il busto eretto per almeno 30 minuti dal momento in cui assumono la compressa.
- quando il risedronato viene somministrato a pazienti con disturbi, in corso o di recente insorgenza, a carico dell'esofago o dell'apparato gastrointestinale superiore (incluso l'esofago di Barrett).

I medici devono sottolineare ai pazienti l'importanza di prestare attenzione alle istruzioni sulla somministrazione e fare attenzione alla comparsa di qualsiasi segno o sintomo che indichi una possibile reazione esofagea. I pazienti devono essere informati che in caso di sviluppo di sintomi di irritazione esofagea quali disfagia, dolore alla deglutizione, dolore retrosternale o comparsa/aggravamento di bruciori di stomaco, devono rivolgersi tempestivamente ad un medico.

È necessario correggere l'ipocalcemia prima dell'inizio della terapia con Risedronato Pensa 5 mg. È inoltre necessario correggere altri disturbi del metabolismo minerale e osseo (quali disfunzione paratiroidea, ipovitaminosi D) quando si inizia la terapia con Risedronato Pensa 5 mg.

L'osteonecrosi della mandibola generalmente associata a estrazione dentale e/o a infezione locale (osteomielite inclusa), è stata riportata in pazienti con cancro in trattamento con regimi comprendenti i bisfosfonati somministrati principalmente per via endovenosa. Molti di questi pazienti erano trattati anche con chemioterapia e corticosteroidi. L'osteonecrosi della mandibola e/o mascella è stata anche riportata in pazienti con osteoporosi in trattamento con bisfosfonati orali.

Prima di iniziare il trattamento con i bisfosfonati in pazienti con concomitanti fattori di rischio (come cancro, chemioterapia, radioterapia, corticosteroidi, scarsa igiene orale) deve essere presa in considerazione la necessità di un esame odontoiatrico con le appropriate procedure dentistiche preventive.

Durante il trattamento, questi pazienti devono, se possibile, evitare procedure dentarie invasive. Nei pazienti che hanno sviluppato osteonecrosi della mandibola durante la terapia con i bisfosfonati, la chirurgia dentaria può esacerbare la condizione. Per i pazienti che necessitano di chirurgia dentale, non ci sono dati disponibili per suggerire che l'interruzione del trattamento con i bisfosfonati riduca il rischio di osteonecrosi della mandibola.

Il giudizio clinico del medico trattante deve guidare il programma di gestione di ciascun paziente, sulla base della valutazione individuale del rapporto rischio/beneficio.

È stata riferita osteonecrosi del canale uditivo esterno in concomitanza con l'uso di bisfosfonati, prevalentemente in associazione a terapie di lungo termine. Tra i possibili fattori di rischio dell'osteonecrosi del canale uditivo esterno sono inclusi l'uso di steroidi e la chemioterapia e/o fattori di rischio locali quali infezione o trauma. L'eventualità di osteonecrosi del canale uditivo esterno deve essere valutata in pazienti trattati con bisfosfonati che presentano sintomi a carico dell'orecchio, tra cui infezioni croniche dell'orecchio.

Fratture atipiche del femore

Fratture atipiche sottotrocanteriche e diafisarie del femore sono state segnalate durante la terapia con bisfosfonati, soprattutto in pazienti sottoposti a trattamento a lungo termine per l'osteoporosi. Queste fratture trasversali o lievemente oblique, possono verificarsi in qualsiasi punto lungo il femore da appena sotto il piccolo trocantere a poco sopra la svasatura sovracondiloidea. Queste fratture si verificano dopo un trauma minimo o nullo e alcuni pazienti riferiscono dolore alla coscia o all'inguine spesso associato a reperti per imaging da fratture da stress, settimane o mesi prima di presentare una frattura completa del femore. Le fratture sono spesso bilaterali, quindi il femore controlaterale dovrebbe essere esaminato in pazienti trattati con bisfosfonati che hanno subito una frattura della diafisi femorale. È stata segnalata inoltre una lieve guarigione di queste fratture.

L'interruzione della terapia con bisfosfonati nei pazienti con sospetta frattura atipica del femore deve essere considerata, ferma restando una valutazione del paziente sulla base di una analisi individuale del rischio beneficio.

Durante il trattamento con bisfosfonati ai pazienti deve essere raccomandato di riferire ogni dolore alla coscia, all'anca o all'inguine e i pazienti che presentino tali sintomi devono essere sottoposti ad indagine per frattura incompleta del femore.

Questo medicinale contiene lattosio. I pazienti con rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, deficit della Lapp lattasi o malassorbimento del glucosio-galattosio non devono assumere questo medicinale.

4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione

Non sono stati condotti studi sulle interazioni con altri medicinali, tuttavia negli studi clinici non si sono osservate interazioni clinicamente rilevanti con altre specialità medicinali.

L'assunzione contemporanea di medicinali contenenti cationi polivalenti (es. calcio, magnesio, ferro e alluminio) può interferire con l'assorbimento di risedronato sodico (vedere paragrafo 4.4).

Il risedronato sodico non è metabolizzato a livello sistemico, non induce gli enzimi del citocromo P-450 e ha un basso legame per le proteine.

Negli studi di fase III sul risedronato sodico nell'osteoporosi, rispettivamente il 33% e il 45% dei pazienti hanno assunto acido acetilsalicilico o altri farmaci antiinfiammatori non steroidei (FANS).

Qualora ritenuto opportuno, il risedronato sodico può essere usato in concomitanza con terapia estrogenica sostitutiva.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Non vi sono dati sufficienti sull'uso di risedronato sodico in donne in gravidanza. Studi effettuati sugli animali hanno dimostrato tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). Il rischio potenziale per l'essere umano non è noto. Studi condotti su animali indicano che una piccola quantità di risedronato sodico passa nel latte materno.

Risedronato sodico non deve essere somministrato in gravidanza o in donne che allattano al seno.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Il Risedronato Pensa 5 mg esercita un effetto trascurabile o nullo sulla capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Il risedronato è stato studiato in studi clinici di fase III che hanno coinvolto più di 15.000 pazienti.

La maggioranza degli effetti indesiderati riscontrati nel corso degli studi clinici è stata di grado lieve o moderato e di solito non ha richiesto l'interruzione della terapia.

Gli effetti indesiderati verificatisi durante gli studi clinici di fase III nelle donne con osteoporosi postmenopausale trattate fino a 36 mesi con risedronato alla dose di 5 mg/die (n = 5020) o con placebo (n = 5048) e considerati possibilmente o probabilmente correlati al risedronato, sono elencati utilizzando la seguente definizione (l'incidenza verso placebo è indicata tra parentesi): molto comuni ($\geq 1/10$); comuni ($\geq 1/100$; $< 1/10$); non comuni ($\geq 1/1.000$; $< 1/100$); rari ($\geq 1/10.000$; $< 1/1.000$); molto rari ($< 1/10.000$).

Patologie del sistema nervoso:

Comuni: cefalea (1,8% vs. 1,4%).

Patologie dell'occhio: Non comuni: irite*

Patologie gastrointestinali:

Comuni: stipsi (5,0% vs. 4,8%), dispepsia (4,5% vs. 4,1%), nausea (4,3% vs. 4,0%), dolore addominale (3,5% vs. 3,3%), diarrea (3,0% vs. 2,7%)

Non comuni: gastrite (0,9% vs. 0,7%), esofagite (0,9% vs. 0,9%), disfagia (0,4% vs. 0,2%), duodenite (0,2% vs. 0,1%), ulcera esofagea (0,2% vs. 0,2%)

Rari: glossite ($< 0,1\%$ vs. $0,1\%$), stenosi esofagea ($< 0,1\%$ vs. $0,0\%$).

Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo:

Comuni: dolore muscoloscheletrico (2,1% vs. 1,9%)

Esami diagnostici):

Rari: anomalità nei test di funzionalità epatica*

* Nessuna incidenza rilevante negli studi clinici di fase III nell'osteoporosi; la frequenza è basata sui dati di effetti indesiderati/laboratorio/rechallenge provenienti da studi clinici precedenti.

Parametri di laboratorio: in alcuni pazienti sono state osservate delle iniziali diminuzioni a carattere lieve, transitorio e asintomatico dei livelli sierici di calcio e fosfato.

Durante l'esperienza post-marketing sono state riportate le seguenti reazioni:

Frequenza rara: Fratture atipiche sottotrocanteriche e diafisarie del femore (reazione avversa alla classe dei bisfosfonati).

Molto raro: osteonecrosi del canale uditivo esterno (reazione avversa per la classe dei bisfosfonati).

Frequenza non nota:

Patologie dell'occhio:

irite, uveite

Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo:

osteonecrosi della mandibola

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo:

reazioni cutanee e di ipersensibilità, compresi angioedema, rash generalizzato, orticaria, reazioni cutanee bollose, di cui alcune gravi inclusi casi isolati di sindrome di Stevens Johnson, di necrolisi epidermica tossica e vasculite leucocitoclastica. perdita di capelli e/o peli.

Disturbi del sistema immunitario:

reazioni anafilattiche.

Patologie epatobiliari:

gravi patologie epatiche. Nella maggior parte dei casi riportati i pazienti erano in trattamento anche con altri prodotti noti per indurre patologie epatiche.

Segnalazione di reazioni avverse sospette

La segnalazione di reazioni avverse sospette dopo l'autorizzazione del medicinale è importante. Questa consente un monitoraggio continuo del rapporto rischio/beneficio del medicinale. Gli operatori sanitari sono tenuti a segnalare eventuali reazioni avverse sospette attraverso il sistema di farmacovigilanza nazionale.

4.9 Sovradosaggio

Non sono disponibili dati sul trattamento di casi di sovradosaggio con risedronato sodico.

In caso di sovradosaggio estremo, si possono prevedere diminuzioni del calcio sierico. Alcuni di questi pazienti possono anche presentare segni e sintomi di ipocalcemia.

Si devono somministrare latte o antiacidi contenenti magnesio, calcio o alluminio per legare il risedronato sodico e ridurre l'assorbimento. In casi di sovradosaggio, è possibile prendere in considerazione una lavanda gastrica al fine di eliminare il risedronato sodico non assorbito.

5 PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Gruppo farmacoterapeutico: bisfosfonati
Codice ATC: M05 BA07

Meccanismo d'azione

Il risedronato sodico è un piridinilbisfosfonato che si fissa all'idrossiapatite dell'osso e inibisce il riassorbimento osseo da parte degli osteoclasti. Il turnover osseo viene ridotto mentre l'attività osteoblastica e la mineralizzazione ossea vengono mantenute.

Effetti farmacodinamici

In studi preclinici, il risedronato sodico ha mostrato una potente azione anti-osteoclastica e anti-riassorbimento, determinando un aumento dose dipendente della massa ossea e della resistenza biomeccanica dell'osso. L'attività del risedronato sodico è stata confermata da misurazioni degli indici biochimici del turnover osseo durante studi farmacodinamici e clinici. Sono state osservate diminuzioni degli indici biochimici del turnover osseo entro il primo mese che hanno raggiunto il livello massimo entro 3-6 mesi.

Efficacia clinica e sicurezza

Trattamento e prevenzione dell'osteoporosi postmenopausale

Molti fattori di rischio tra cui ridotta massa ossea, ridotta densità minerale ossea, menopausa anticipata, abitudine al fumo e anamnesi familiare positiva per osteoporosi, sono associati all'osteoporosi postmenopausale. La conseguenza clinica dell'osteoporosi è la maggior incidenza di fratture. Il rischio di fratture aumenta con l'aumentare dei fattori di rischio.

Il programma clinico ha valutato gli effetti del risedronato sodico sul rischio di fratture dell'anca e vertebrali e ha incluso donne in postmenopausa, sia precoce che tardiva, con o senza fratture. Sono state valutate dosi di 2,5 e 5 mg al giorno e tutti i gruppi, inclusi quelli di controllo, ricevevano calcio e vitamina D (se i livelli basali risultavano bassi). Il rischio assoluto e relativo di nuove fratture vertebrali e dell'anca è stato calcolato mediante l'impiego di un'analisi "time to first event".

- Due studi (n=3.661) controllati verso placebo hanno arruolato donne in postmenopausa d'età inferiore agli 85 anni con fratture vertebrali al basale. Il risedronato sodico 5 mg al giorno somministrato per 3 anni ha determinato la riduzione del rischio di nuove fratture vertebrali rispetto al gruppo di controllo. In donne con almeno 2 fratture vertebrali o 1 frattura vertebrale, la riduzione del rischio relativo di nuove fratture è stata del 49% e del 41% rispettivamente (l'incidenza di nuove fratture vertebrali con risedronato sodico è stata del 18,1% e 11,3% rispettivamente, mentre con placebo del 29% e 16,3%

rispettivamente).L'effetto del trattamento è stato osservato già dalla fine del primo anno di terapia.I benefici sono stati dimostrati anche in donne con fratture multiple al basale.Il risedronato sodico 5 mg al giorno ha anche ridotto la perdita staturale annua rispetto al gruppo di controllo.

- Due ulteriori studi controllati verso placebo hanno arruolato donne in postmenopausa d'età superiore ai 70 anni con o senza fratture vertebrali al basale.Sono state arruolate donne di 70-79 anni con un T-score della DMO del collo del femore < -3 DS (secondo la scala di riferimento fornita dal produttore e corrispondente a -2,5 DS NHANES III) (National Health and Nutrition Examination Survey) e almeno un altro fattore di rischio. Le donne con 80 o più anni potevano essere arruolate sulla base di almeno un fattore di rischio di tipo non scheletrico per la frattura dell'anca o in base ad una diminuita densità minerale del collo del femore. Dal punto di vista della significanza statistica, l'efficacia del risedronato sodico nei confronti del placebo è stata raggiunta solo quando i due gruppi trattati con 2,5 e 5 mg sono stati combinati. I risultati seguenti si basano solo sull'analisi a posteriori di sottogruppi di pazienti scelti da casi clinici o sull'attuale definizione di osteoporosi:
 - in un sottogruppo di pazienti con il T-score della DMO del collo del femore $\leq -2,5$ DS (NHANES III) e con almeno una frattura vertebrale al basale, il risedronato sodico somministrato per tre anni ha ridotto il rischio di frattura dell'anca nel 46% dei casi rispetto al gruppo di controllo (l'incidenza delle fratture d'anca nei gruppi trattati con risedronato sodico 2,5 e 5 mg è stata del 3,8%, con placebo del 7,4%);
 - i dati suggeriscono che nei pazienti più anziani (≥ 80 anni) può essere osservata una protezione più limitata.Questo può essere conseguenza dell'accresciuta importanza dei fattori di rischio non scheletrici per la frattura dell'anca con il passare degli anni.

In questi studi, l'analisi degli endpoint secondari ha messo in evidenza la diminuzione del rischio di nuove fratture vertebrali in pazienti con una diminuita DMO del collo del femore senza fratture vertebrali e in pazienti con diminuita DMO del collo del femore con o senza fratture vertebrali.

Il risedronato sodico 5 mg al giorno somministrato per 3 anni ha incrementato la densità minerale ossea (DMO) della colonna lombare, del collo del femore, del trocantere e del polso rispetto al gruppo di controllo e ha prevenuto la perdita della densità ossea a livello del terzo distale del radio.

- Nell'anno successivo all'interruzione della terapia, dopo tre anni di trattamento con risedronato sodico 5 mg al giorno, si è osservata una rapida inversione degli effetti soppressivi del risedronato sodico sulla velocità di turnover dell'osso.
- In donne in postmenopausa in terapia estrogenica sostitutiva, risedronato sodico 5 mg al giorno ha aumentato la densità minerale ossea (DMO) limitatamente a livello del collo del femore e del terzo distale del radio, rispetto alle pazienti in terapia con soli estrogeni.
- Le biopsie ossee effettuate su donne in postmenopausa, trattate con risedronato sodico 5 mg al giorno per 2-3 anni hanno confermato la prevista moderata diminuzione del turnover osseo.

Il tessuto osseo durante il trattamento con risedronato sodico è risultato avere una struttura lamellare e tasso di mineralizzazione ossea normali. Questi dati, insieme alla diminuita incidenza di fratture vertebrali di natura osteoporotica, in donne con osteoporosi, sembra confermare l'assenza di effetti dannosi sulla qualità dell'osso.

- Rilevamenti endoscopici effettuati su di un certo numero di pazienti, sia in terapia con risedronato sodico sia appartenenti al gruppo di controllo, affette da vari disturbi gastrointestinali di entità da moderata a grave, non hanno evidenziato ulcere esofagee, gastriche o duodenali correlabili alla terapia, sebbene nel gruppo risedronato sodico si siano osservati non comunemente casi di duodenite.

- In una sperimentazione di confronto in donne affette da osteoporosi postmenopausale trattate con una dose prima della colazione o con una dose in altri momenti della giornata, l'aumento della densità minerale ossea della colonna vertebrale lombare è risultato statisticamente più elevato con la dose assunta prima della colazione.
- In donne osteopeniche in menopausa, il risedronato sodico ha mostrato superiorità verso il placebo nell'aumentare la DMO della colonna vertebrale lombare a 12 e 24 mesi.

Osteoporosi indotta da corticosteroidi

Il programma clinico includeva pazienti che avevano iniziato una terapia con corticosteroidi (\geq a 7,5 mg/die di prednisone o equivalente) entro i 3 mesi precedenti l'inizio degli studi o pazienti che avevano assunto corticosteroidi per più di 6 mesi. I risultati di tali studi hanno dimostrato quanto segue:

- risedronato sodico 5 mg al giorno per un anno mantiene o aumenta la densità minerale ossea (DMO) rispetto al gruppo di controllo a livello della colonna lombare, del collo femorale e del trocantere.
- risedronato sodico 5 mg al giorno riduce, rispetto al gruppo di controllo, l'incidenza di fratture vertebrali ad 1 anno, valutate per motivi di sicurezza con una analisi cumulata degli studi.
- l'esame istologico delle biopsie ossee dei pazienti in terapia corticosteroidica e trattati con risedronato sodico 5 mg al giorno non ha mostrato segni di alterazione del processo di mineralizzazione.

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia del risedronato sodico sono state valutate con uno studio di 3 anni (uno studio della durata di un anno, randomizzato, in doppio cieco, placebo controllato, multicentrico, a gruppi paralleli, seguito da due anni di studio in aperto) condotto su pazienti pediatriche con età compresa tra 4 e meno di 16 anni con osteogenesi imperfetta da lieve a moderata. In questo studio, ai pazienti con peso compreso tra 10 e 30 kg è stato somministrato risedronato alla dose di 2,5 mg giornalieri e ai pazienti con peso superiore di 30 kg è stato somministrato risedronato alla dose 5 mg giornalieri.

Al termine della fase di un anno, randomizzata, in doppio cieco, placebo controllata, è stato evidenziato un aumento statisticamente significativo della DMO della colonna lombare nel gruppo trattato con risedronato rispetto al gruppo placebo; tuttavia nel gruppo trattato con risedronato è stato evidenziato un numero maggiore di fratture, pari ad almeno 1 nuova frattura vertebrale morfometrica (identificata mediante RX), rispetto al gruppo placebo. Durante il periodo di un anno in doppio cieco, la percentuale di pazienti che ha riportato fratture cliniche è stata del 30,9% nel gruppo trattato con risedronato e del 49% nel gruppo placebo.

Nel periodo di studio in aperto quando tutti i pazienti riceveranno risedronato (dal 12° mese al 36° mese), sono state riportate fratture cliniche dal 65,3% di pazienti inizialmente randomizzati nel gruppo placebo e dal 52,9% di pazienti inizialmente randomizzati nel gruppo risedronato. Complessivamente, i risultati non supportano l'uso di risedronato sodico in pazienti pediatriche con un'osteogenesi imperfetta da lieve a moderata.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento: l'assorbimento di una dose orale è relativamente rapido ($t_{max} \sim 1$ ora) ed è indipendente dalla dose nell'ambito dei dosaggi studiati (da 2,5 a 30 mg). La biodisponibilità orale della compressa è mediamente dello 0,63% e diminuisce quando il risedronato sodico viene somministrato con il cibo. La biodisponibilità è risultata simile in uomini e donne.

Distribuzione: il volume di distribuzione medio allo steady state nell'essere umano è di 6,3 l/kg. La frazione di farmaco legata alle proteine del plasma è ca. del 24%.

Biotrasformazione: non vi è evidenza che il risedronato sodico venga metabolizzato a livello sistemico.

Eliminazione: circa metà della dose assorbita viene eliminata attraverso le urine entro 24 ore, mentre l'85% di una dose somministrata per via endovenosa viene eliminata nelle urine dopo 28 giorni. La clearance renale media è 105 ml/min e la clearance totale media è 122 ml/min, la differenza è probabilmente attribuibile alla clearance dovuta all'adsorbimento sull'osso. La clearance renale non è dipendente dalla concentrazione ed esiste una relazione lineare tra la clearance renale e la clearance della creatinina.

Il risedronato sodico non assorbito viene eliminato immutato attraverso le feci. Dopo somministrazione orale la curva concentrazione-tempo mostra tre fasi di eliminazione con un'emivita terminale di 480 ore.

Popolazioni particolari:

Pazienti anziani

Non è necessario alcun aggiustamento del dosaggio.

Pazienti trattati con acido acetilsalicilico o altri farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS)

Tra i pazienti che assumevano regolarmente (3 o più giorni a settimana) acido acetilsalicilico o altri FANS, l'incidenza di eventi avversi a livello del tratto gastrointestinale superiore, nei soggetti trattati con risedronato sodico, è risultata simile a quella del gruppo di controllo (vedi paragrafo 4.5).

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Nel corso degli studi tossicologici condotti sui ratti e sui cani, sono stati osservati effetti epatotossici del risedronato sodico dose dipendenti, principalmente come aumento degli enzimi, con alterazioni istologiche nel ratto. La rilevanza clinica di queste osservazioni non è nota. Tossicità testicolare è comparsa nel ratto e nel cane per esposizioni considerate superiori all'esposizione terapeutica nell'essere umano. Nei roditori è stata spesso notata comparsa di irritazione dose-dipendente alle vie aeree superiori. Effetti simili sono stati segnalati con altri bisfosfonati. Effetti sul tratto respiratorio inferiore sono stati osservati in studi a lungo termine sui roditori, tuttavia la rilevanza clinica di questi risultati non è chiara. Negli studi di tossicità riproduttiva con esposizioni prossime a quelle cliniche, sono state osservate variazioni dell'ossificazione a livello sternale e/o cranico nei feti dei ratti trattati e ipocalcemia e mortalità nelle femmine trattate che hanno partorito. Non vi è alcuna prova di teratogenesi alla dose di 3,2 mg/kg/die nel ratto e a quella di 10 mg/kg/die nel coniglio, sebbene i dati siano disponibili solo su un numero limitato di conigli.

La tossicità materna ha impedito lo studio di dosi maggiori. Gli studi sulla genotossicità e sulla carcinogenesi non hanno mostrato alcun rischio particolare per l'essere umano.

6 INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Nucleo della compressa: lattosio monoidrato

Rivestimento: cellulosa microcristallina
crospovidone
magnesio stearato
ipromellosa
macrogol
idrossipropilcellulosa
ferro ossido giallo E 172
silice colloidale anidra
titanio diossido E171

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister in OPA-AL-PVC /AL in scatola di cartone.
28 compresse.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Nessuna istruzione particolare.

7 TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Pensa Pharma S.p.A.
Via Ippolito Rosellini, 12
20124 Milano

8 NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

041475017 "5MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM " 28 compresse OPA-AL-PVC-AL

9 DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

16 aprile 2012

10 DATA DI REVISIONE DEL TESTO

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1 DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Risedronato Pensa 30 mg compresse rivestite con film.

2 COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa rivestita con film contiene 30 mg di risedronato sodico (equivalenti a 27,8 mg di acido risedronico).

Eccipienti con effetto noto:

Ogni compressa rivestita con film contiene 123,1 mg di lattosio.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3 FORMA FARMACEUTICA

Compresse rivestite con film.

Compresse rivestite con film, rotonde, da bianche a biancastre, di diametro 9,1 mm, con "J" impresso su un lato e "30" sull'altro.

4 INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento della malattia ossea di Paget.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

La dose giornaliera raccomandata per gli adulti è di una compressa da 30 mg per via orale per 2 mesi. Se si considera necessario ripetere il trattamento (almeno due mesi dopo il primo trattamento), può essere prescritto un nuovo trattamento con lo stesso dosaggio e la stessa durata del trattamento precedente.

Popolazioni speciali

Anziani: non è necessario alcun aggiustamento del dosaggio in quanto la biodisponibilità, la distribuzione e l'eliminazione nei soggetti anziani (> 60 anni) si sono rivelate simili a quelle nei soggetti più giovani.

Danno renale: non è necessario alcun aggiustamento del dosaggio nei pazienti con compromissione della funzionalità renale da lieve a moderata. L'uso di risedronato sodico è controindicato nei pazienti con grave compromissione della funzionalità renale (clearance della creatinina inferiore a 30 ml/min) (vedere paragrafi 4.3 e 5.2).

Popolazione pediatrica: l'uso di Risedronato sodico non è raccomandato nei bambini al di sotto di 18 anni di età a causa dell'insufficienza di dati sulla sua efficacia e sicurezza (vedere anche paragrafo 5.1).

Metodo di somministrazione

L'assorbimento di Risedronato Pensa 30 mg è influenzato dall'assunzione di cibo quindi, per assicurarne un assorbimento adeguato, i pazienti devono assumere Risedronato Pensa 30 mg:

- al mattino prima della colazione: almeno 30 minuti prima del primo cibo, medicinale o bevanda del giorno (eccezione fatta per l'acqua liscia).

Nel caso particolare che la somministrazione prima della colazione non sia possibile, Risedronato Pensa 30 mg può essere assunto ogni giorno alla stessa ora, tra i pasti o alla sera attenendosi strettamente alle seguenti istruzioni, per garantire che Risedronato Pensa 30 mg sia assunto a stomaco vuoto:

- tra i pasti: nessun cibo, prodotto medicinale o bevanda (ad eccezione dell'acqua liscia) deve essere assunto 2 ore prima né 2 ore dopo la somministrazione di Risedronato Pensa 30 mg.
- alla sera: Risedronato Pensa 30 mg deve essere assunto almeno 2 ore dopo l'ultimo cibo, prodotto medicinale o bevanda della giornata (eccezione fatta per l'acqua liscia). Risedronato Pensa 30 mg deve essere assunto almeno 30 minuti prima di coricarsi.

Nel caso di omissione occasionale di una dose, Risedronato Pensa 30 mg può essere assunto al mattino prima della colazione, tra i pasti o alla sera come descritto nelle istruzioni sopra riportate.

La compressa deve essere deglutita intera e non sciolta o masticata. Per favorire il transito esofageo della compressa, assumere Risedronato Pensa 30 mg con un bicchiere di acqua liscia (≥ 120 ml) mantenendo il busto in posizione eretta. Dopo aver ingerito la compressa è necessario che i pazienti evitino di coricarsi per 30 minuti (vedere paragrafo 4.4).

I medici devono prendere in considerazione la somministrazione di supplementi di calcio e vitamina D nel caso l'apporto dietetico degli stessi non sia adeguato, particolarmente poiché il turnover osseo è molto elevato nella malattia di Paget.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1. Ipocalcemia (vedere paragrafo 4.4).

Gravidanza e allattamento.

Grave compromissione della funzionalità renale (clearance della creatinina < 30 ml/min).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Alimenti, bevande (eccezione fatta per l'acqua di rubinetto) e prodotti medicinali contenenti cationi polivalenti (quali calcio, magnesio, ferro e alluminio) interferiscono con l'assorbimento dei bisfosfonati e non devono essere assunti contemporaneamente a risedronato sodico (vedere paragrafo 4.5). Per raggiungere l'efficacia desiderata, è necessario attenersi strettamente alle istruzioni sulla somministrazione (vedere paragrafo 4.2).

I bisfosfonati sono stati associati a esofagiti, gastriti, ulcere esofagee e ulcere gastroduodenali. Si deve quindi prestare la massima attenzione:

- nei pazienti con anamnesi positiva per disturbi all'esofago che provocano un ritardo del transito esofageo o dello svuotamento gastrico, come restringimento o acalasia.
- nei pazienti incapaci di mantenere il busto eretto per almeno 30 minuti dal momento in cui assumono la compressa.
- quando il risedronato viene somministrato a pazienti con disturbi, in corso o di recente insorgenza, a carico dell'esofago o dell'apparato gastrointestinale superiore (incluso l'esofago di Barrett).

I medici devono sottolineare ai pazienti l'importanza di prestare attenzione alle istruzioni sulla somministrazione e fare attenzione alla comparsa di qualsiasi segno o sintomo che indichi una possibile reazione esofagea. I pazienti devono essere informati che in caso di sviluppo di sintomi di irritazione esofagea quali disfagia, dolore alla deglutizione, dolore retrosternale o comparsa/aggravamento di bruciori di stomaco, devono rivolgersi tempestivamente ad un medico.

È necessario correggere l'ipocalcemia prima dell'inizio della terapia con Risedronato Pensa 30 mg. È inoltre necessario correggere altri disturbi del metabolismo minerale e osseo (quali disfunzione paratiroidea, ipovitaminosi D) quando si inizia la terapia con Risedronato Pensa 30 mg.

L'osteonecrosi della mandibola, generalmente associata a estrazione dentale e/o a infezione locale (osteomielite inclusa), è stata riportata in pazienti con cancro in trattamento con regimi comprendenti i bisfosfonati somministrati principalmente per via endovenosa. Molti di questi pazienti erano trattati anche con chemioterapia e corticosteroidi. L'osteonecrosi della mandibola è stata anche riportata in pazienti con osteoporosi in trattamento con bisfosfonati orali.

Prima di iniziare il trattamento con i bisfosfonati in pazienti con concomitanti fattori di rischio (come cancro, chemioterapia, radioterapia, corticosteroidi, scarsa igiene orale) deve essere presa in considerazione la necessità di un esame odontoiatrico con le appropriate procedure dentistiche preventive.

Durante il trattamento, questi pazienti devono, se possibile, evitare procedure dentarie invasive. Nei pazienti che hanno sviluppato osteonecrosi della mandibola durante la terapia con i bisfosfonati, la chirurgia dentaria può esacerbare la condizione. Per i pazienti che necessitano di chirurgia dentale, non ci sono dati disponibili per suggerire che l'interruzione del trattamento con i bisfosfonati riduca il rischio di osteonecrosi della mandibola. Il giudizio clinico del medico trattante deve guidare il programma di gestione di ciascun paziente, sulla base della valutazione individuale del rapporto rischio/beneficio.

È stata riferita osteonecrosi del canale uditivo esterno in concomitanza con l'uso di bisfosfonati, prevalentemente in associazione a terapie di lungo termine. Tra i possibili fattori di rischio dell'osteonecrosi del canale uditivo esterno sono inclusi l'uso di steroidi e la chemioterapia e/o fattori di rischio locali quali infezione o trauma. L'eventualità di osteonecrosi del canale uditivo esterno deve essere valutata in pazienti trattati con bisfosfonati che presentano sintomi a carico dell'orecchio, tra cui infezioni croniche dell'orecchio.

Fratture atipiche del femore

Fratture atipiche sottotrocanteriche e diafisarie del femore sono state segnalate durante la terapia con bisfosfonati, soprattutto in pazienti sottoposti a

trattamento a lungo termine per l'osteoporosi. Queste fratture trasversali o lievemente oblique, possono verificarsi in qualsiasi punto lungo il femore da appena sotto il piccolo trocantere a poco sopra la **svasatura sovracondiloidea**. Queste fratture si verificano dopo un trauma minimo o nullo e alcuni pazienti riferiscono dolore alla coscia o all'inguine spesso associato a reperti per imaging da fratture da stress, settimane o mesi prima di presentare una frattura completa del femore. Le fratture sono spesso bilaterali, quindi il femore controlaterale dovrebbe essere esaminato in pazienti trattati con bisfosfonati che hanno subito una frattura della diafisi femorale. È stata segnalata inoltre una lieve guarigione di queste fratture. L'interruzione della terapia con bisfosfonati nei pazienti con sospetta frattura atipica del femore deve essere considerata, ferma restando una valutazione del paziente sulla base di una analisi individuale del rischio benefico. Durante il trattamento con bisfosfonati ai pazienti deve essere raccomandato di riferire ogni dolore alla coscia, all'anca o all'inguine e i pazienti che presentino tali sintomi devono essere sottoposti ad indagine per frattura incompleta del femore.

Questo medicinale contiene lattosio. I pazienti con rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, deficit della Lapp lattasi o malassorbimento del glucosio-galattosio non devono assumere questo medicinale.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Non sono stati condotti studi sulle interazioni con altri medicinali, tuttavia negli studi clinici non si sono osservate interazioni clinicamente rilevanti con altre specialità medicinali.

L'assunzione contemporanea di medicinali contenenti cationi polivalenti (es. calcio, magnesio, ferro e alluminio) interferisce con l'assorbimento di risedronato sodico (vedere paragrafo 4.4).

Il risedronato sodico non è metabolizzato a livello sistemico, non induce gli enzimi del citocromo P-450 e ha un basso legame per le proteine.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Non vi sono dati sufficienti sull'uso di risedronato sodico in donne in gravidanza. Gli studi effettuati sugli animali hanno dimostrato effetti tossici sulla riproduzione (vedere paragrafo 5.3). Il rischio potenziale nell'essere umano non è noto. Studi condotti su animali indicano che una piccola quantità di risedronato sodico passa nel latte materno.

Risedronato sodico non deve essere somministrato in gravidanza o in donne che allattano al seno.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Risedronato Pensa 30 mg esercita un effetto trascurabile o nullo sulla capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Il risedronato è stato studiato in studi clinici di fase III che hanno coinvolto più di 15.000 pazienti.

La maggioranza degli effetti indesiderati riscontrati nel corso degli studi clinici è stata di grado lieve o moderato e di solito non ha richiesto l'interruzione della terapia.

Gli effetti indesiderati verificatisi durante gli studi clinici di fase III nelle donne con osteoporosi postmenopausale trattate fino a 36 mesi con risedronato alla dose di 5 mg/die (n = 5020) o con placebo (n = 5048) e considerati possibilmente o probabilmente correlati al risedronato, sono elencati utilizzando la seguente definizione (l'incidenza verso placebo è indicata tra parentesi): molto comuni ($\geq 1/10$); comuni ($\geq 1/100$; $< 1/10$); non comuni ($\geq 1/1.000$; $< 1/100$); rari ($\geq 1/10.000$; $< 1/1.000$); molto rari ($< 1/10.000$).

Patologie del sistema nervoso:

Comuni: cefalea (1,8% vs. 1,4%)

Patologie dell'occhio:

Non comuni: irite*

Patologie gastrointestinali:

Comuni: stipsi (5,0% vs. 4,8%), dispepsia (4,5% vs. 4,1%), nausea (4,3% vs. 4,0%), dolore addominale (3,5% vs. 3,3%), diarrea (3,0% vs. 2,7%)

Non comuni: gastrite (0,9% vs. 0,7%), esofagite (0,9% vs. 0,9%), disfagia (0,4% vs. 0,2%), duodenite (0,2% vs. 0,1%), ulcera esofagea (0,2% vs. 0,2%)

Rari: glossite ($< 0,1\%$ vs. 0,1%), stenosi esofagea ($< 0,1\%$ vs. 0,0%).

Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo:

Comuni: dolore muscoloscheletrico (2,1% vs. 1,9%).

Esami diagnostici:

Rari: anormalità nei test di funzionalità epatica*

* Nessuna incidenza rilevante negli studi clinici di fase III nell'osteoporosi; la frequenza è basata sui dati di effetti indesiderati/laboratorio/rechallenge provenienti da studi clinici precedenti.

In una sperimentazione clinica di fase III nei pazienti affetti da morbo di Paget per la valutazione di risedronato vs. etidronato (61 pazienti in ciascun gruppo) sono stati riportati i seguenti effetti indesiderati aggiuntivi, considerati dagli sperimentatori possibilmente o probabilmente correlati al farmaco (incidenza superiore per risedronato che per etidronato): artralgia (9,8% vs. 8,2%); ambliopia, apnea, bronchite, colite, lesione corneale, crampi alle gambe, vertigini, secchezza oculare, sindrome influenzale, ipocalcemia, miastenia, neoplasia, nicturia, edema periferico, dolore osseo, dolore toracico, rash, sinusite, tinnito, e calo ponderale (tutti a 1,6% vs. 0,0%).

Parametri di laboratorio: in alcuni pazienti sono state osservate delle iniziali diminuzioni a carattere lieve, transitorio e asintomatico dei livelli sierici di calcio e fosfato.

Durante l'esperienza post-marketing sono state riportate le seguenti reazioni:

Frequenza rara: Fratture atipiche sottotrocanteriche e diafisarie del femore (reazione avversa alla classe dei bisfosfonati).

Molto raro: osteonecrosi del canale uditivo esterno (reazione avversa per la classe dei bisfosfonati).

Frequenza non nota:

Patologie dell'occhio:
irite, uveite

Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo:
osteonecrosi della .

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo:
reazioni cutanee e di ipersensibilità, compresi angioedema, rash generalizzato, orticaria e reazioni cutanee bollose, di cui alcune gravi inclusi casi isolati di sindrome di Stevens Johnson, di necrolisi epidermica tossica e vasculite leucocitoclastica.
perdita di capelli e/o peli.

Disturbi del sistema immunitario:
reazioni anafilattiche.

Patologie epatobiliari:
gravi patologie epatiche. Nella maggior parte dei casi riportati i pazienti erano in trattamento anche con altri prodotti noti per indurre patologie epatiche.

Segnalazione di reazioni avverse sospette

La segnalazione di reazioni avverse sospette dopo l'autorizzazione del medicinale è importante. Questa consente un monitoraggio continuo del rapporto rischio/beneficio del medicinale. Gli operatori sanitari sono tenuti a segnalare eventuali reazioni avverse sospette attraverso il sistema di farmacovigilanza nazionale.

4.9 Sovradosaggio

Non sono disponibili dati sul trattamento di casi di sovradosaggio con risedronato sodico. In caso di sovradosaggio estremo, si possono prevedere diminuzioni del calcio sierico. Alcuni di questi pazienti possono anche presentare segni e sintomi di ipocalcemia. Si devono somministrare latte o antiacidi contenenti magnesio, calcio o alluminio per legare il risedronato sodico e ridurne l'assorbimento. In casi di sovradosaggio, è possibile prendere in considerazione una lavanda gastrica al fine di eliminare il risedronato sodico non assorbito.

5 PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Gruppo farmaco-terapeutico: bisfosfonati
Codice ATC: M05 BA07

Meccanismo d'azione

Il risedronato sodico è un piridinilbisfosfonato che si fissa all'idrossiapatite dell'osso e inibisce il riassorbimento osseo da parte degli osteoclasti. Il turnover osseo viene ridotto mentre l'attività osteoblastica e la mineralizzazione ossea vengono mantenute.

Efficacia clinica e sicurezza

Malattia ossea di Paget

Nel programma di sviluppo clinico risedronato sodico 30 mg è stato studiato nei pazienti con malattia di Paget. In seguito a trattamento con risedronato sodico 30 mg, 30 mg/die per 2 mesi si è osservato che:

- la fosfatasi alcalina sierica risultava normalizzata nel 77% dei pazienti, rispetto all'11% nel gruppo di controllo (etidronato 400 mg/die per 6 mesi). Sono state inoltre osservate riduzioni significative nei livelli urinari di idrossiprolina/creatinina e deossipiridinolina/creatinina.
- esami radiografici al basale e dopo 6 mesi di trattamento dimostravano una diminuzione delle lesioni osteolitiche nello scheletro appendicolare e assiale, non si osservavano nuove fratture.

La risposta osservata era simile nei pazienti con malattia di Paget indipendentemente dai trattamenti ricevuti in passato per la malattia o dalla gravità della malattia stessa.

Il 53% dei pazienti seguiti per 18 mesi dall'inizio di un singolo ciclo di trattamento con risedronato sodico 30 mg della durata di 2 mesi, rimaneva nella remissione biochimica.

In una sperimentazione di confronto in donne affette da osteoporosi postmenopausale trattate con una dose prima della colazione o con una dose in altri momenti della giornata, l'aumento della densità minerale ossea della colonna vertebrale lombare è risultato statisticamente più elevato con la dose assunta prima della colazione.

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia del risedronato sodico sono state valutate con uno studio di 3 anni (uno studio della durata di un anno, randomizzato, in doppio cieco, placebo controllato, multicentrico, a gruppi paralleli, seguito da due anni di studio in aperto) condotto su pazienti pediatriche con età compresa tra 4 e meno di 16 anni con osteogenesi imperfetta da lieve a moderata. In questo studio, ai pazienti con peso compreso tra 10 e 30 kg è stato somministrato risedronato alla dose di 2.5 mg giornalieri e ai pazienti con peso superiore di 30 kg è stato somministrato risedronato alla dose 5 mg giornalieri.

Al termine della fase di un anno, randomizzata, in doppio cieco, placebo controllata, è stato evidenziato un aumento statisticamente significativo della DMO della colonna lombare nel gruppo trattato con risedronato rispetto al gruppo placebo; tuttavia nel gruppo trattato con risedronato è stato evidenziato un numero maggiore di fratture, pari ad almeno 1 nuova frattura vertebrale morfometrica (identificata mediante RX), rispetto al gruppo placebo. Durante il periodo di un anno in doppio cieco, la percentuale di pazienti che ha riportato fratture cliniche è stata del 30,9% nel gruppo trattato con risedronato e del 49% nel gruppo placebo.

Nel periodo di studio in aperto quando tutti i pazienti riceveranno risedronato (dal 12° mese al 36° mese), sono state riportate fratture cliniche dal 65,3% di pazienti inizialmente randomizzati nel gruppo placebo e dal 52,9% di pazienti inizialmente randomizzati nel

gruppo risedronato. Complessivamente, i risultati non supportano l'uso di risedronato sodico in pazienti pediatrici con un'osteogenesi imperfetta da lieve a moderata.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

L'assorbimento di una dose orale è relativamente rapido ($t_{max} \sim 1$ ora) ed è indipendente dalla dose nell'ambito dei dosaggi studiati (da 2,5 a 30 mg). La biodisponibilità orale della compressa è mediamente dello 0,63% e diminuisce quando il risedronato sodico viene somministrato con il cibo. La biodisponibilità è risultata simile in uomini e donne.

Distribuzione

Il volume di distribuzione medio allo steady state nell'essere umano è di 6,3 l/kg. La frazione di farmaco legata alle proteine del plasma è ca. del 24%.

Biotrasformazione

Non vi è evidenza che il risedronato sodico venga metabolizzato a livello sistemico.

Eliminazione

Circa metà della dose assorbita viene eliminata attraverso le urine entro 24 ore, mentre l'85% di una dose somministrata per via endovenosa viene eliminata nelle urine dopo 28 giorni. La clearance renale media è 105 ml/min e la clearance totale media è 122 ml/min, la differenza è probabilmente attribuibile alla clearance dovuta all'adsorbimento sull'osso. La clearance renale non è dipendente dalla concentrazione ed esiste una relazione lineare tra la clearance renale e la clearance della creatinina.

Il risedronato sodico non assorbito viene eliminato immutato attraverso le feci. Dopo somministrazione orale la curva concentrazione-tempo mostra tre fasi di eliminazione con un'emivita terminale di 480 ore.

Popolazioni particolari

Pazienti anziani

Non è necessario alcun aggiustamento del dosaggio.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Nel corso degli studi tossicologici condotti sui ratti e sui cani, sono stati osservati effetti epatotossici del risedronato sodico dose dipendenti, principalmente come aumento degli enzimi, con alterazioni istologiche nel ratto. La rilevanza clinica di queste osservazioni non è nota. Tossicità testicolare è comparsa nel ratto e nel cane per esposizioni considerate superiori all'esposizione terapeutica nell'essere umano. Nei roditori è stata spesso notata comparsa di irritazione dose-dipendente alle vie aeree superiori. Effetti simili sono stati segnalati con altri bisfosfonati. Effetti sul tratto respiratorio inferiore sono stati osservati in studi a lungo termine sui roditori, tuttavia la rilevanza clinica di questi risultati non è chiara. Negli studi di tossicità riproduttiva con esposizioni prossime a quelle cliniche, sono state osservate variazioni dell'ossificazione a livello sternale e/o cranico nei feti dei ratti trattati e ipocalcemia e mortalità nelle femmine trattate che hanno partorito. Non vi è alcuna prova di teratogenesi alla dose di 3,2 mg/kg/die nel ratto e a quella di 10 mg/kg/die nel coniglio, sebbene i dati siano disponibili solo su un numero limitato di conigli.

La tossicità materna ha impedito lo studio di dosi maggiori. Gli studi sulla genotossicità e sulla carcinogenesi non hanno mostrato alcun rischio particolare per l'essere umano.

6 INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Nucleo della compressa: lattosio monoidrato
cellulosa microcristallina
crospovidone
magnesio stearato

Rivestimento: ipromellosa
macrogol
idrossipropilcellulosa
silice colloidale anidra
titanio diossido E171

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister in OPA-Al-PVC /alluminio in scatola di cartone.
14 o 28 compresse.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Nessuna istruzione particolare.

7 TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Pensa Pharma S.p.A.
Via Ippolito Rosellini, 12
20124 Milano

8 NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

041475043 "30MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 14 compresse OPA-AL-PVC-AL
041475056 "30MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 28 compresse OPA-AL-PVC-AL

9 DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

16 aprile 2012

10 DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

Documento reso disponibile da AIFA il 30/08/2016

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

1 DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Risedronato Pensa 35 mg compresse rivestite con film.

2 COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa rivestita con film contiene 35 mg di risedronato sodico (equivalenti a 32,5 mg di acido risedronico).

Eccipienti con effetto noto:

Ogni compressa rivestita con film contiene 143,6 mg di lattosio.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3 FORMA FARMACEUTICA

Compresse rivestite con film.

Compresse rivestite con film, rotonde, arancione chiaro, di diametro 9,1 mm, con "J" impresso su un lato e "35" sull'altro.

4 INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento dell'osteoporosi postmenopausale per ridurre il rischio di fratture vertebrali.
Trattamento dell'osteoporosi postmenopausale manifesta per ridurre il rischio di fratture dell'anca (vedere paragrafo 5.1).

Trattamento dell'osteoporosi negli uomini ad aumentato rischio di fratture (vedere paragrafo 5.1).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

La dose raccomandata per gli adulti è di una compressa da 35 mg per via orale, una volta alla settimana. La compressa deve essere assunta nello stesso giorno di ogni settimana.

Popolazioni speciali

Anziani

Non è necessario alcun aggiustamento del dosaggio in quanto la biodisponibilità, la distribuzione e l'eliminazione nei soggetti anziani (> 60 anni) si sono rivelate simili a quelle dei soggetti più giovani.

Ciò è stato dimostrato anche in pazienti molto anziane, ovvero di 75 anni e oltre nella popolazione in postmenopausa.

Danno renale

Non è necessario alcun aggiustamento del dosaggio nei pazienti con compromissione della funzionalità renale da lieve a moderata. L'uso di risedronato sodico è controindicato nei pazienti con grave compromissione della funzionalità renale (clearance della creatinina inferiore a 30 ml/min) (vedere paragrafi 4.3 e 5.2).

Popolazione pediatrica

L'uso di risedronato sodico non è raccomandato nei bambini al di sotto di 18 anni d'età a causa dell'insufficienza di dati sulla sua efficacia e sicurezza (vedere anche paragrafo 5.1).

Modo di somministrazione

L'assorbimento di risedronato sodico è influenzato dall'assunzione di cibo quindi, per assicurarne un assorbimento adeguato, i pazienti devono assumere Risedronato Pensa 35 mg:

- al mattino prima della colazione: almeno 30 minuti prima del primo cibo, medicinale o bevanda del giorno (eccezione fatta per l'acqua liscia).

I pazienti devono essere informati che nel caso dimentichino di assumere una compressa di Risedronato Pensa 35 mg, questa deve essere assunta nel giorno stesso in cui se la ricordano. I pazienti devono poi riprendere l'assunzione settimanale nel giorno in cui la compressa viene assunta di solito. Non si devono assumere due compresse lo stesso giorno.

La compressa deve essere deglutita intera e non sciolta o masticata. Per favorire il transito esofageo della compressa, assumere Risedronato Pensa 35 mg con un bicchiere di acqua liscia (≥ 120 ml) mantenendo il busto in posizione eretta. Dopo aver ingerito la compressa è necessario che i pazienti evitino di coricarsi per 30 minuti (vedere paragrafo 4.4).

La supplementazione di calcio e vitamina D deve essere considerata in caso di apporto dietetico inadeguato.

La durata ottimale del trattamento per l'osteoporosi con bisfosfonati non è stata ancora stabilita. La necessità di continuare il trattamento deve essere rivalutata periodicamente sulla base dei benefici e dei potenziali rischi di risedronato su base individuale del paziente, in particolare dopo 5 o più anni di utilizzo.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati nella sezione 6.1.

Ipocalcemia (vedere paragrafo 4.4).

Gravidanza e allattamento.

Grave compromissione della funzionalità renale (clearance della creatinina < 30 ml/min).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Alimenti, bevande (eccezione fatta per l'acqua di rubinetto) e prodotti medicinali contenenti cationi polivalenti (quali calcio, magnesio, ferro e alluminio) interferiscono con l'assorbimento dei bisfosfonati e non devono essere assunti contemporaneamente a risedronato sodico (vedere paragrafo 4.5). Per raggiungere l'efficacia desiderata, è necessario attenersi strettamente alle istruzioni sulla somministrazione (vedere paragrafo 4.2).

L'efficacia dei bisfosfonati nel trattamento dell'osteoporosi è correlata alla presenza di una bassa densità minerale ossea e/o a fratture prevalenti.

L'età avanzata o fattori clinici di rischio per le fratture da soli non costituiscono ragioni sufficienti per l'inizio del trattamento dell'osteoporosi con un bisfosfonato.

L'evidenza a supporto dell'efficacia dei bisfosfonati compreso il risedronato sodico in pazienti molto anziani (più di 80 anni) è limitata (vedere paragrafo 5.1).

I bisfosfonati sono stati associati a esofagiti, gastriti, ulcere esofagee e ulcere gastroduodenali. Si deve quindi prestare la massima attenzione:

- nei pazienti con anamnesi positiva per disturbi all'esofago che provocano un ritardo del transito esofageo o dello svuotamento gastrico, come restringimento o acalasia,
- nei pazienti incapaci di mantenere il busto eretto per almeno 30 minuti dal momento in cui assumono la compressa,
- quando il risedronato viene somministrato a pazienti con disturbi, in corso o di recente insorgenza, a carico dell'esofago o dell'apparato gastrointestinale superiore (incluso l'esofago di Barrett).

I medici devono sottolineare ai pazienti l'importanza di prestare attenzione alle istruzioni sulla somministrazione e fare attenzione alla comparsa di qualsiasi segno o sintomo che indichi una possibile reazione esofagea. I pazienti devono essere informati che in caso di sviluppo di sintomi di irritazione esofagea quali disfagia, dolore alla deglutizione, dolore retrosternale o comparsa/aggravamento di bruciori di stomaco, devono rivolgersi tempestivamente ad un medico.

È necessario correggere l'ipocalcemia prima dell'inizio della terapia con Risedronato Pensa 35 mg. È inoltre necessario correggere altri disturbi del metabolismo minerale e osseo (quali disfunzione paratiroidea, ipovitaminosi D) quando si inizia la terapia con Risedronato Pensa 35 mg.

L'osteonecrosi della mandibola, generalmente associata a estrazione dentale e/o a infezione locale (osteomielite inclusa), è stata riportata in pazienti con cancro in trattamento con regimi comprendenti i bisfosfonati somministrati principalmente per via endovenosa. Molti di questi pazienti erano trattati anche con chemioterapia e corticosteroidi. L'osteonecrosi della mandibola è stata anche riportata in pazienti con osteoporosi in trattamento con bisfosfonati orali.

Prima di iniziare il trattamento con i bisfosfonati in pazienti con concomitanti fattori di rischio (come cancro, chemioterapia, radioterapia, corticosteroidi, scarsa igiene orale) deve essere presa in considerazione la necessità di un esame odontoiatrico con le appropriate procedure dentistiche preventive.

Durante il trattamento, questi pazienti devono, se possibile, evitare procedure dentarie invasive. Nei pazienti che hanno sviluppato osteonecrosi della mandibola durante la terapia con i bisfosfonati, la chirurgia dentaria può esacerbare la condizione. Per i pazienti che necessitano di chirurgia dentale, non ci sono dati disponibili per suggerire che l'interruzione del trattamento con i bisfosfonati riduca il rischio di osteonecrosi della mandibola.

Il giudizio clinico del medico deve guidare il programma di gestione di ciascun paziente, sulla base della valutazione individuale del rapporto rischio/beneficio.

È stata riferita osteonecrosi del canale uditivo esterno in concomitanza con l'uso di bisfosfonati, prevalentemente in associazione a terapie di lungo termine. Tra i possibili

fattori di rischio dell'osteonecrosi del canale uditivo esterno sono inclusi l'uso di steroidi e la chemioterapia e/o fattori di rischio locali quali infezione o trauma. L'eventualità di osteonecrosi del canale uditivo esterno deve essere valutata in pazienti trattati con bisfosfonati che presentano sintomi a carico dell'orecchio, tra cui infezioni croniche dell'orecchio.

Fratture atipiche del femore

Fratture atipiche sottotrocanteriche e diafisarie del femore sono state segnalate durante la terapia con bisfosfonati, soprattutto in pazienti sottoposti a trattamento a lungo termine per l'osteoporosi. Queste fratture trasversali o lievemente oblique, possono verificarsi in qualsiasi punto lungo il femore da

appena sotto il piccolo trocantere a poco sopra la **svasatura sovracondiloidea**.

Queste fratture si verificano dopo un trauma minimo o nullo e alcuni pazienti riferiscono dolore alla coscia o all'inguine spesso associato a reperti per imaging da fratture da stress, settimane o mesi prima di presentare una frattura completa del femore. Le fratture sono spesso bilaterali, quindi il femore controlaterale dovrebbe essere esaminato in pazienti trattati con bisfosfonati che hanno subito una frattura della diafisi femorale. È stata segnalata inoltre una lieve guarigione di queste fratture.

L'interruzione della terapia con bisfosfonati nei pazienti con sospetta frattura atipica del femore deve essere considerata, ferma restando una valutazione del paziente sulla base di una analisi individuale del rischio beneficio.

Durante il trattamento con bisfosfonati ai pazienti deve essere raccomandato di riferire ogni dolore alla coscia, all'anca o all'inguine e i pazienti che presentino tali sintomi devono essere sottoposti ad indagine per frattura incompleta del femore.

Questo medicinale contiene lattosio. I pazienti con rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, deficit della Lapp lattasi o malassorbimento del glucosio-galattosio non devono assumere questo medicinale.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Non sono stati condotti studi sulle interazioni con altri medicinali, tuttavia negli studi clinici non si sono osservate interazioni clinicamente rilevanti con altre specialità medicinali.

L'assunzione contemporanea di medicinali contenenti cationi polivalenti (es. calcio, magnesio, ferro e alluminio) interferisce con l'assorbimento di risedronato sodico (vedere paragrafo 4.4).

Il risedronato sodico non è metabolizzato a livello sistemico, non induce gli enzimi del citocromo P-450 e ha un basso legame per le proteine.

Negli studi di fase III sul risedronato sodico a dosaggio giornaliero nel trattamento dell'osteoporosi, rispettivamente il 33% e il 45% delle pazienti hanno assunto acido acetilsalicilico o altri farmaci antiinfiammatori non steroidei (FANS). Nello studio di fase III con il dosaggio settimanale nelle donne in postmenopausa, rispettivamente il 57% e il 40% delle pazienti hanno assunto acido acetilsalicilico o altri farmaci antiinfiammatori non steroidei. Tra i pazienti che assumevano regolarmente (3 o più giorni a settimana) acido acetilsalicilico o altri FANS, l'incidenza di eventi avversi a livello del tratto gastrointestinale superiore, nei soggetti trattati con risedronato sodico, è risultata simile a quella del gruppo di controllo.

Qualora ritenuto opportuno, il risedronato sodico può essere usato in concomitanza con terapia estrogenica sostitutiva (solo per le donne).

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Non vi sono dati sufficienti sull'uso di risedronato sodico in donne in gravidanza. Studi effettuati sugli animali hanno dimostrato tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). Il rischio potenziale per l'essere umano non è noto. Studi condotti su animali indicano che una piccola quantità di risedronato sodico passa nel latte materno.

Il risedronato sodico non deve essere somministrato in gravidanza o in donne che allattano al seno.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Risedronato Pensa 35 mg esercita un effettotrascurabile nullo sulla capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Il risedronato sodico è stato studiato in studi clinici di fase III che hanno coinvolto più di 15.000 pazienti. La maggioranza degli effetti indesiderati riscontrati nel corso degli studi clinici è stata di grado lieve o moderato e di solito non ha richiesto l'interruzione della terapia.

Gli effetti indesiderati verificatisi durante gli studi clinici di fase III nelle donne con osteoporosi postmenopausale trattate fino a 36 mesi con risedronato sodico alla dose di 5 mg/die (n = 5020) o con placebo (n = 5048) e considerati possibilmente o probabilmente correlati al risedronato sodico, sono elencati utilizzando la seguente definizione (l'incidenza verso placebo è indicata tra parentesi): molto comuni ($\geq 1/10$); comuni ($\geq 1/100$; $< 1/10$); non comuni ($\geq 1/1.000$; $< 1/100$); rari ($\geq 1/10.000$; $< 1/1.000$); molto rari ($< 1/10.000$).

Patologie del sistema nervoso:

Comuni: cefalea (1,8% vs. 1,4%)

Patologie dell'occhio:

Non comuni: irite*

Patologie gastrointestinali:

Comuni: stipsi (5,0% vs. 4,8%), dispepsia (4,5% vs. 4,1%), nausea (4,3% vs. 4,0%), dolore addominale (3,5% vs. 3,3%), diarrea (3,0% vs. 2,7%).

Non comuni: gastrite (0,9% vs. 0,7%), esofagite (0,9% vs. 0,9%), disfagia (0,4% vs. 0,2%), duodenite (0,2% vs. 0,1%), ulcera esofagea (0,2% vs. 0,2%)

Rari: glossite ($< 0,1\%$ vs. 0,1%), stenosi esofagea ($< 0,1\%$ vs. 0,0%).

Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo:

Comuni: dolore muscoloscheletrico (2,1% vs. 1,9%).

Esami diagnostici:

Rari: anomalità nei test di funzionalità epatica*

* Nessuna incidenza rilevante negli studi clinici di fase III nell'osteoporosi; la frequenza è basata sui dati di effetti indesiderati/laboratorio/rechallenge provenienti da studi clinici precedenti.

In uno studio multicentrico, in doppio cieco, della durata di 1 anno, di confronto tra risedronato sodico 5 mg al giorno (n = 480) e risedronato sodico 35 mg una volta alla settimana (n = 485) nelle donne in postmenopausa affette da osteoporosi, i profili complessivi di tollerabilità e sicurezza sono risultati simili. Sono stati riportati i seguenti effetti indesiderati aggiuntivi considerati dagli sperimentatori come possibilmente o probabilmente correlati al farmaco (incidenza maggiore nel gruppo risedronato 35 mg rispetto al gruppo risedronato sodico 5 mg): disturbi gastrointestinali (1,6% vs. 1,0%) e dolore (1,2% vs. 0,8%).

In uno studio della durata di 2 anni condotto negli uomini affetti da osteoporosi, i profili complessivi di sicurezza e tollerabilità tra il gruppo sottoposto a terapia attiva e il gruppo placebo sono risultati simili. Gli effetti indesiderati corrispondevano a quelli precedentemente osservati nelle donne.

Parametri di laboratorio: in alcuni pazienti sono state osservate delle iniziali diminuzioni a carattere lieve, transitorio e asintomatico dei livelli sierici di calcio e fosfato.

Durante l'esperienza post-marketing sono state riportate le seguenti reazioni:

Frequenza rara:

Fratture atipiche sottotrocanteriche e diafisarie del femore (reazione avversa alla classe dei bisfosfonati).

Molto raro: osteonecrosi del canale uditivo esterno (reazione avversa per la classe dei bisfosfonati).

Frequenza non nota:

Patologie dell'occhio:
irite, uveite

Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo:
osteonecrosi della mandibola.

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo:
reazioni cutanee e di ipersensibilità, compresi angioedema, rash generalizzato, orticaria e reazioni cutanee bollose, di cui alcune gravi inclusi casi isolati di sindrome di Stevens Johnson, di necrolisi epidermica tossica e vasculite leucocitoclastica.
perdita di capelli e/o peli.

Disturbi del sistema immunitario:
reazioni anafilattiche.

Patologie epatobiliari:
gravi patologie epatiche. Nella maggior parte dei casi riportati i pazienti erano in trattamento anche con altri prodotti noti per indurre patologie epatiche.

Segnalazione di reazioni avverse sospette

La segnalazione di reazioni avverse sospette dopo l'autorizzazione del medicinale è importante. Questa consente un monitoraggio continuo del rapporto rischio/beneficio del medicinale. Gli operatori sanitari sono tenuti a segnalare eventuali reazioni avverse sospette attraverso il sistema di farmacovigilanza nazionale.

4.9 Sovradosaggio

Non sono disponibili dati sul trattamento di casi di sovradosaggio con risedronato sodico.

In caso di sovradosaggio estremo, si possono prevedere diminuzioni del calcio sierico. Alcuni di questi pazienti possono anche presentare segni e sintomi di ipocalcemia.

Si devono somministrare latte o antiacidi contenenti magnesio, calcio o alluminio per legare il risedronato sodico e ridurre l'assorbimento. In casi di sovradosaggio, è possibile prendere in considerazione una lavanda gastrica al fine di eliminare il risedronato sodico non assorbito.

5 PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Gruppo farmaco-terapeutico: bisfosfonati
Codice ATC: M05BA07.

Meccanismo d'azione

Il risedronato sodico è un piridinilbisfosfonato che si fissa all'idrossiapatite dell'osso e inibisce il riassorbimento osseo da parte degli osteoclasti. Il turnover osseo viene ridotto mentre l'attività osteoblastica e la mineralizzazione ossea vengono mantenute.

Effetti farmacodinamici

In studi preclinici, il risedronato sodico ha mostrato una potente azione anti-osteoclastica e anti-riassorbimento, determinando un aumento dose dipendente della massa ossea e della resistenza biomeccanica dell'osso. L'attività del risedronato sodico è stata confermata da misurazioni degli indici biochimici del turnover osseo durante studi farmacodinamici e clinici. In studi condotti su donne in postmenopausa, sono state osservate diminuzioni degli indici biochimici del turnover osseo entro il primo mese che hanno raggiunto il livello massimo entro 3-6 mesi. Le diminuzioni di tali indici sono risultate simili con Risedronato Pensa 35 mg e Risedronato Pensa 5 mg/die dopo 12 mesi.

In uno studio negli uomini affetti da osteoporosi, le diminuzioni degli indici biochimici del turnover osseo sono state osservate già dopo 3 mesi e si sono continuate a osservare a 24 mesi.

Efficacia clinica e sicurezza:

Trattamento dell'osteoporosi postmenopausale:

molti fattori di rischio tra cui ridotta massa ossea, ridotta densità minerale ossea, menopausa anticipata, abitudine al fumo e anamnesi familiare positiva per osteoporosi, sono associati all'osteoporosi postmenopausale. La conseguenza clinica dell'osteoporosi è la maggior incidenza di fratture. Il rischio di fratture aumenta con l'aumentare dei fattori di rischio.

In base agli effetti sulla DMO a livello della colonna vertebrale lombare, Risedronato Pensa 35 mg (n = 485) si è dimostrato equivalente a Risedronato Pensa 5 mg/die (n = 480) nel corso di uno studio multicentrico, in doppio cieco, della durata di un anno, in donne in postmenopausa affette da osteoporosi. Il programma di sviluppo clinico di risedronato sodico a dosaggio giornaliero ha valutato gli effetti del risedronato sodico sul rischio di fratture dell'anca e vertebrali e ha incluso donne in postmenopausa, sia precoce che tardiva, con o senza fratture. Sono state valutate dosi di 2,5 e 5 mg al giorno e tutti i gruppi, inclusi quelli di controllo, ricevevano calcio e vitamina D (se i livelli basali risultavano bassi). Il rischio assoluto e relativo di nuove fratture vertebrali e dell'anca è stato calcolato mediante l'impiego di un'analisi "time to first event".

- Due studi (n=3.661) controllati verso placebo hanno arruolato donne in postmenopausa d'età inferiore agli 85 anni con fratture vertebrali al basale. Il risedronato sodico 5 mg al giorno somministrato per 3 anni ha determinato la riduzione del rischio di nuove fratture vertebrali rispetto al gruppo di controllo. In donne con almeno 2 fratture vertebrali o 1 frattura vertebrale, la riduzione del rischio relativo di nuove fratture è stata del 49% e del 41% rispettivamente (l'incidenza di nuove fratture vertebrali con risedronato sodico è stata del 18,1% e 11,3% rispettivamente, mentre con placebo del 29% e 16,3% rispettivamente). L'effetto del trattamento è stato osservato già dalla fine del primo anno di terapia. I benefici sono stati dimostrati anche in donne con fratture multiple al basale. Il risedronato sodico 5 mg al giorno ha anche ridotto la perdita staturale annua rispetto al gruppo di controllo.
- Due ulteriori studi controllati verso placebo hanno arruolato donne in postmenopausa d'età superiore ai 70 anni con o senza fratture vertebrali al basale. Sono state arruolate donne di 70-79 anni con un T-score della DMO del collo del femore < -3 DS (secondo la scala di riferimento fornita dal produttore e corrispondente a -2,5 DS NHANES III) (National Health and Nutrition Examination Survey) e almeno un altro fattore di rischio. Le donne con 80 o più anni potevano essere arruolate sulla base di almeno un fattore di rischio di tipo non scheletrico per la frattura dell'anca o in base ad una diminuita densità minerale del collo del femore. Dal punto di vista statistico l'efficacia del risedronato sodico nei confronti del placebo è stata raggiunta solo quando i due gruppi trattati con 2,5 e 5 mg sono stati combinati. I risultati seguenti si basano solo sull'analisi a posteriori di sottogruppi di pazienti scelti da casi clinici o sull'attuale definizione di osteoporosi:
 - in un sottogruppo di pazienti con il T-score della DMO del collo del femore < -2,5 DS (NHANES III) e con almeno una frattura vertebrale al basale, il risedronato sodico somministrato per tre anni ha ridotto il rischio di frattura dell'anca nel 46% dei casi rispetto al gruppo di controllo (l'incidenza delle fratture d'anca nei gruppi trattati con risedronato sodico 2,5 e 5 mg è stata del 3,8%, con placebo del 7,4%);
 - i dati suggeriscono che nei pazienti più anziani (≥ 80 anni) può essere osservata una protezione più limitata. Questo può essere conseguenza dell'accresciuta importanza dei fattori di rischio non scheletrici per la frattura dell'anca con il passare degli anni.

In questi studi, l'analisi degli endpoint secondari ha messo in evidenza la diminuzione del rischio di nuove fratture vertebrali in pazienti con una diminuita DMO del collo del femore senza fratture vertebrali e in pazienti con diminuita DMO del collo del femore con o senza fratture vertebrali.

- Il risedronato sodico 5 mg al giorno somministrato per 3 anni ha incrementato la densità minerale ossea (DMO) della colonna lombare, del collo del femore, del trocantere e del polso rispetto al gruppo di controllo e ha mantenuto la densità ossea a livello del terzo distale del radio.
- Nell'anno successivo all'interruzione della terapia, dopo tre anni di trattamento con risedronato sodico 5 mg al giorno, si è osservata una rapida inversione degli effetti soppressivi del risedronato sodico sulla velocità di turnover dell'osso.
- Le biopsie ossee effettuate su donne in postmenopausa, trattate con risedronato sodico 5 mg al giorno per 2-3 anni hanno confermato la prevista moderata diminuzione del turnover osseo. Il tessuto osseo durante il trattamento con risedronato sodico è risultato avere una struttura lamellare e tasso di mineralizzazione ossea normali. Questi dati, insieme alla diminuita incidenza di fratture vertebrali di natura osteoporotica, in donne con osteoporosi, sembra confermare l'assenza di effetti dannosi sulla qualità dell'osso.

Rilevamenti endoscopici effettuati su di un certo numero di pazienti, sia in terapia con risedronato sodico sia appartenenti al gruppo di controllo, affette da vari disturbi gastrointestinali di entità da moderata a grave, non hanno evidenziato ulcere esofagee, gastriche o duodenali correlabili alla terapia, sebbene nel gruppo risedronato sodico si siano osservati non comunemente casi di duodenite.

Terapia dell'osteoporosi negli uomini

Il risedronato sodico 35 mg una volta alla settimana si è dimostrato efficace in uomini con osteoporosi (di età compresa tra 36 e 84 anni) in uno studio in doppio cieco, controllato verso placebo, della durata di 2 anni, condotto in 284 pazienti (risedronato sodico 35 mg n = 191). Tutti i pazienti hanno ricevuto una supplementazione di calcio e vitamina D.

Gli aumenti della DMO sono stati osservati già dopo 6 mesi dall'inizio del trattamento con risedronato sodico. Il risedronato sodico 35 mg una volta alla settimana ha prodotto incrementi medi della DMO della colonna lombare, collo del femore, trocantere e dell'anca, rispetto al placebo dopo 2 anni di trattamento. In questo studio non è stata dimostrata l'efficacia antifratturativa.

L'effetto sull'osso (aumento della DMO e diminuzione dei marcatori biochimici del turnover osseo) del risedronato sodico è simile negli uomini e nelle donne.

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia del risedronato sodico sono state valutate con uno studio di 3 anni (uno studio della durata di un anno, randomizzato, in doppio cieco, placebo controllato, multicentrico, a gruppi paralleli, seguito da due anni di studio in aperto) condotto su pazienti pediatriche con età compresa tra 4 e meno di 16 anni con osteogenesi imperfetta da lieve a moderata. In questo studio, ai pazienti con peso compreso tra 10 e 30 kg è stato somministrato risedronato alla dose di 2,5 mg giornalieri e ai pazienti con peso superiore di 30 kg è stato somministrato risedronato alla dose 5 mg giornalieri.

Al termine della fase di un anno, randomizzata, in doppio cieco, placebo controllata, è stato evidenziato un aumento statisticamente significativo della DMO della colonna lombare nel gruppo trattato con risedronato rispetto al gruppo placebo; tuttavia nel gruppo trattato con risedronato è stato evidenziato un numero maggiore di fratture, pari ad almeno 1 nuova frattura vertebrale morfometrica (identificata mediante RX), rispetto al gruppo placebo. Durante il periodo di un anno in doppio cieco, la percentuale di pazienti che ha riportato fratture cliniche è stata del 30,9% nel gruppo trattato con risedronato e del 49% nel gruppo placebo.

Nel periodo di studio in aperto quando tutti i pazienti riceveranno risedronato (dal 12° mese al 36° mese), sono state riportate fratture cliniche dal 65,3% di pazienti inizialmente

randomizzati nel gruppo placebo e dal 52,9% di pazienti inizialmente randomizzati nel gruppo risedronato. Complessivamente, i risultati non supportano l'uso di risedronato sodico in pazienti pediatriche con un'osteogenesi imperfetta da lieve a moderata.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

L'assorbimento di una dose orale è relativamente rapido ($t_{max} \sim 1$ ora) ed è indipendente dalla dose nell'ambito dei dosaggi studiati (studio con dose singola da 2,5 a 30 mg; studi con dosaggi multipli da 2,5 a 5 mg/die e fino a 50 mg/settimana). La biodisponibilità orale della compressa è mediamente dello 0,63% e diminuisce quando il risedronato sodico viene somministrato con il cibo. La biodisponibilità è risultata simile in uomini e donne.

Distribuzione

Il volume di distribuzione medio allo steady state nell'essere umano è di 6,3 l/kg. La frazione di farmaco legata alle proteine del plasma è ca. del 24%.

Biotrasformazione

Non vi è evidenza che il risedronato sodico venga metabolizzato a livello sistemico.

Eliminazione

Circa metà della dose assorbita viene eliminata attraverso le urine entro 24 ore, mentre l'85% di una dose somministrata per via endovenosa viene eliminata nelle urine dopo 28 giorni. La clearance renale media è 105 ml/min e la clearance totale media è 122 ml/min, la differenza è probabilmente attribuibile alla clearance dovuta all'adsorbimento sull'osso. La clearance renale non è dipendente dalla concentrazione ed esiste una relazione lineare tra la clearance renale e la clearance della creatinina.

Il risedronato sodico non assorbito viene eliminato immutato attraverso le feci. Dopo somministrazione orale la curva concentrazione-tempo mostra tre fasi di eliminazione con un'emivita terminale di 480 ore.

Popolazioni particolari

Pazienti anziani: non è necessario alcun aggiustamento del dosaggio.

Pazienti trattati con acido acetilsalicilico o altri farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS): tra i pazienti che assumevano regolarmente (3 o più giorni a settimana) acido acetilsalicilico o altri FANS, l'incidenza di eventi avversi a livello del tratto gastrointestinale superiore, nei soggetti trattati con risedronato sodico, è risultata simile a quella del gruppo di controllo (vedere sezione 4.5).

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Nel corso degli studi tossicologici condotti sui ratti e sui cani, sono stati osservati effetti epatotossici del risedronato sodico dose dipendenti, principalmente come aumento degli enzimi, con alterazioni istologiche nel ratto. La rilevanza clinica di queste osservazioni non è nota. Tossicità testicolare è comparsa nel ratto e nel cane per esposizioni considerate superiori all'esposizione terapeutica nell'essere umano. Nei roditori è stata spesso notata comparsa di irritazione dose-dipendente alle vie aeree superiori. Effetti simili sono stati segnalati con altri bisfosfonati. Effetti sul tratto respiratorio inferiore sono stati osservati in studi a lungo termine su roditori, tuttavia la rilevanza clinica di questi risultati non è chiara. Negli studi di tossicità riproduttiva con esposizioni prossime a quelle cliniche, sono state

osservate variazioni dell'ossificazione a livello sternale e/o cranico nei feti dei ratti trattati e ipocalcemia e mortalità nelle femmine trattate che hanno partorito. Non vi è alcuna prova di teratogenesi alla dose di 3,2 mg/kg/die nel ratto e a quella di 10 mg/kg/die nel coniglio, sebbene i dati siano disponibili solo su un numero limitato di conigli.

La tossicità materna ha impedito lo studio di dosi maggiori. Gli studi sulla genotossicità e sulla carcinogenesi non hanno mostrato alcun rischio particolare per l'essere umano.

6 INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Nucleo della compressa: lattosio monoidrato
cellulosa microcristallina
crospovidone
magnesio stearato

Rivestimento: ferro ossido giallo E 172
ferro ossido rosso E 172
ipromellosa
macrogol
idrossipropilcellulosa
silice colloidale anidra
titanio diossido E171

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister in OPA-Al-PVC/alluminio in scatola di cartone.
4 o 12 compresse.

Blister in PVC/alluminio in scatola di cartone.
4 o 12 compresse.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Nessuna istruzione particolare.

Pensa Pharma S.p.A.
Via Ippolito Rosellini,12
20124 Milano

- 8 NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
AIC N.041475029 "35MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 4 compresse OPA-AL-
PVC-AL
AIC N. 041475031 "35MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 12 compresse OPA-
AL-PVC-AL
- 9 DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**
16 aprile 2012
- 10 DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Agenzia Italiana del Farmaco